

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

2.034.542

(21) N° d'enregistrement national :
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

70.05023

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

(22) Date de dépôt..... 12 février 1970, à 16 h 21 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 45 du 11-12-1970.

(51) Classification internationale (Int. Cl.).... A 61 k 27/00/C 07 d 51/00.
(71) Déposant : MERCK & CO., INC. Constituée selon les lois de l'État du New
Jersey, USA, résidant aux États-Unis d'Amérique.

Mandataire : Regimbeau, Corre & Paillet.

(54) Dérivés de pyrazinamide et procédés pour leur préparation.

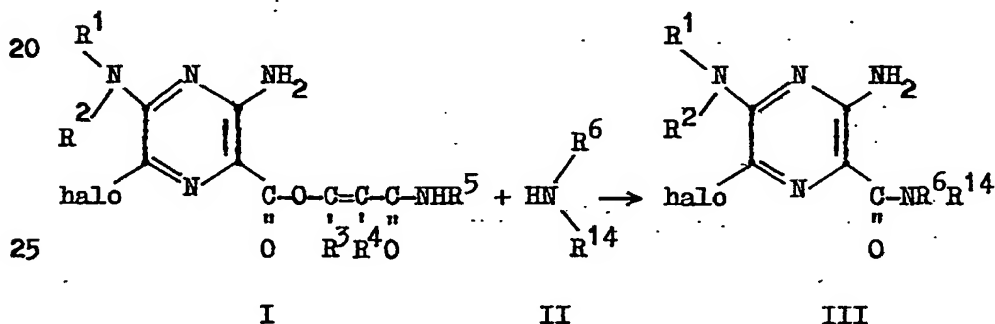
(72) Invention :

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle : Demande de brevet déposée aux États-Unis
d'Amérique le 12 février 1969, n° 798.809 aux noms de Edward
Jethro Cragoe, Jr. et Kenneth Leroy Shepard.

M50043
#3

La présente invention concerne un procédé nouveau pour la préparation de dérivés amidés de l'acide pyrazinoïque (III), ainsi que certains pyrazinamides nouveaux (III) et les pyrazinoyloxyacrylamides (I) qui servent d'intermédiaires. En particulier, elle concerne le procédé de préparation de 3-amino-pyrazinamides disubstitués en 5,6, des hydrazides correspondantes d'acide pyrazinoïque, des pyrazinoylamidines, des pyrazinoylguanidines et des pyrazinamidoguanidines, qui consiste à faire réagir un 3-aminopyrazinoyloxyacrylamide disubstitué en 5,6 avec un dérivé aminé (II). L'invention concerne aussi particulièrement certains nouveaux dérivés amidés d'acides 3-aminopyrazinoïques disubstitués en 5,6 comprenant les pyrazinamides, hydrazides d'acide pyrazinoïque, pyrazinoylamidines et 1-pyrazinoyl-3-hydroxy-(et alcoxy)-guanidines. Elle concerne aussi les 3-aminopyrazinoyloxy-acrylamides disubstitués en 5,6 qui sont des composés nouveaux servant d'intermédiaires. Le procédé est représenté par la Méthode A suivante :

Méthode A



dans chacune des formules ci-dessus :

- R^1 représente : (a) un atome d'hydrogène, (b) un groupe alcoyle inférieur de 1-5 atomes de carbone environ, par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire, butyle tertiaire, pentyle, isopentyle, néopentyle, etc..; (c) un groupe alcényle inférieur de 3-5 atomes de carbone environ, par exemple allyle, butényl-2, etc..; (d) un groupe alcynyle inférieur de 3-5 atomes de carbone environ, par exemple propargyle, etc..; (e) un groupe cycloalcoyle inférieur de 3-6 atomes de carbone environ, par exemple cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc..; (f) un groupe

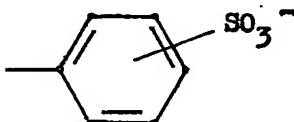
cycloalcoyle inférieur-alcoyle inférieur dans lequel le radical cycloalcoyle contient 3-6 atomes de carbone environ et le radical alcoyle inférieur contient 1-3 atomes de carbone environ, par exemple cyclopropylméthyle, 1-(ou 2)-cyclopropyléthyle, 1-(ou 2, ou 3)-cyclopropylpropyle, cyclopentylméthyle, 1-(ou 2)-cyclopentyléthyle, 1-(ou 2, ou 3)-cyclopentylpropyle, cyclohexylméthyle, 1-(ou 2)-cyclohexyléthyle, 1-(ou 2, ou 3)-cyclohexylpropyle, etc., (g) un groupe bis-(alcoyle inférieur)-aminométhyl-alcoyle inférieur dans lequel chacun des groupes alcoyle inférieur contient 1-3 atomes de carbone environ, ces groupes pouvant être semblables ou différents et pouvant être des groupes méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle, ce qui donne, sur le groupe amine, une substitution diméthyle, diéthyle, diisopropyle, dipropyle, N-méthyl-N-éthyle, N-méthyl-N-propyle, N-éthyl-N-propyle, etc., (h) un groupe hydroxy-alcoyle inférieur contenant 1-5 groupes hydroxyle environ et 2-6 atomes de carbone environ, par exemple 2-hydroxyéthyle, 2-(ou 3)-hydroxypropyle, pentahydroxyhexyle, etc., (i) ω, ω, ω -trifluoroalcoyle inférieur de 1-3 atomes de carbone, par exemple trifluorométhyle, trifluoréthyle, trifluoropropyle, etc., (h) un groupe aryle monocyclique-alcoyle inférieur, spécialement phényl-alcoyle inférieur dans lequel le radical alcoyle contient environ 1-3 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et le groupe phényle est substitué ou non, les substituants étant par exemple des halogènes ou des groupes benzyle, phénéthyle, 1-(ou 2, ou 3)phénylpropyle, fluorobenzyle, fluorophénéthyle, chlorobenzyle, chlorophénéthyle, etc., (k) un groupe hétérocyclique-alcoyle inférieur dans lequel le radical hétérocyclique est un noyau à 5 ou 6 chaînons contenant de l'oxygène ou de l'azote ou les deux, par exemple furyle, pyridyle, etc., et le radical alcoyle inférieur contient 1-3 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée comme par exemple les radicaux méthyle, éthyle, propyle, etc.; (l) un groupe aryle monocyclique, spécialement phényle, substitué ou non par des halogènes comme le chlore et le fluor ou par des groupes alcoyle inférieurs de 1-3 atomes de carbone, par exemple méthyle, éthyle, propyle, etc.; (m) un groupe alcoyle inférieur de 1-3 atomes de carbone environ, par

exemple méthoxyle, éthoxyle, propoxyle, isopropoxyle ou un groupe alcoyle inférieur substitué, par exemple un groupe aryl-alcoyle inférieur tel que benzyloxyle, etc..; (n) un groupe amine ;

- 5 R^2 représente : (a) un atome d'hydrogène; (b) un groupe alcoyle inférieur de 1-5 atomes de carbone environ, par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire, butyle tertiaire, pentyle, isopentyle, néopentyle, etc..;

- 10 dans le cas où R^1 et R^2 représentent chacun un groupe alcoyle inférieur, ils peuvent être reliés ensemble, directement ou par l'intermédiaire d'un hétéroatome, pour former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, une structure cyclique telle que pyrrolidinyle-1, pipéridino, hexahydroazépinyle-1, 4-méthylpipérazinyle-1, etc..;

- 15 R^3 représente : (a) un groupe alcoyle inférieur de 1-3 atomes de carbone environ, par exemple méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle, (b) un groupe aryle monocyclique, spécialement phényle, éventuellement substitué, par exemple par des groupes alcoyle inférieurs tels que méthyle, éthyle, etc., ou bien
20 par un anion sulfonate qui forme :



- R^4 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarbure qui, lorsqu'il est relié à R^3 , forme avec les atomes de carbone adjacents à R^3 et R^4 un groupe ortho-phénylène ;
- 30 R^5 représente un groupe alcoyle inférieur de 1-5 atomes de carbone environ, par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire, butyle tertiaire, pentyle, isopentyle, néopentyle, etc..;
- "halo" représente un atome de chlore, de brome ou d'iode ;
- 35 R^6 représente : (a) un groupe alcoyle inférieur de 1-5 atomes de carbone environ, par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire, butyle tertiaire, pentyle, isopentyle, néopentyle, etc., qui porte ou non des

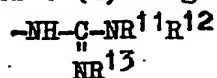
substituants tels que : (1) un groupe alcoyle inférieur-méthyle dont le groupe alcoyle inférieur contient 1-3 atomes de carbone environ comme les groupes méthoxyle, éthoxyle, propoxyle, isopropoxyle, etc., (2) un groupe di-(alcoyl inf.)-méthyle, (3) un groupe cyano, (4) un groupe alcoyle inférieur-carbonyl, par exemple méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, etc.; (5) un groupe guanidocarbonyl, (6) un groupe guanidoaminocarbonyl, (7) un groupe alcoyl inf.-aminocarbonyl hétérocyclique dans lequel l'hétérocycle est attaché par un atome d'azote nucléaire et contient au maximum un autre hétéro-atome nucléaire choisissant l'oxygène et le soufre, qui, dans le cas de l'azote, peut être substitué par un radical alcoyle inférieur, par exemple un groupe morpholino, pyrrolidinyle, pipéridino et 4-méthylpipérazino; (8) un groupe aryle monocyclique, spécialement phényle, (9) un groupe bis-(alcoyl inférieur)-aminométhyle dans lequel les groupes alcoyle inférieurs peuvent être semblables ou différents, chacun contenant 1-3 atomes de carbone environ comme les groupes méthyle, éthyle, propyle, etc., (10) un groupe hétérocyclique-aminométhyle dans lequel le groupe hétérocyclique est formé de 5 ou 8 atomes dont 1 ou 2 atomes d'azote et/ou d'oxygène comme le groupe 2-(imidazolinyle-2), etc., (11) un groupe hétérocyclique de 5-8 atomes de carbone environ dont 1 ou 2 atomes d'oxygène et/ou d'azote, qui peut être non substitué ou, avantageusement, substitué par un groupe alcoyle inférieur contenant de préférence 1-3 atomes de carbone, ce qui donne par exemple des groupements pyrrolidinyle-1, pipéridino, hexahydroazépinyle-1, morpholino, 4-méthylpipérazinyle-1, pyridyle, furyle, tétrahydropyranyle, etc., (b) un groupe aryle monocyclique, spécialement phényle, qui peut être non substitué ou, avantageusement, substitué par des halogènes comme le chlore ou le brome, des groupes alcoyle inférieurs de 1-3 atomes de carbone environ comme les groupes méthyle, éthyle, propyle, etc., ou des groupes alcoyle inférieurs de 1-3 atomes de carbone environ comme les groupes méthoxyle, éthoxyle, propoxyle, etc., (c) un groupe alcényle inférieur de 3-5 atomes de carbone environ, par exemple allyle, butényle-2, etc., (d) un groupe alcynyle inférieur de 3-5 atomes de carbone environ, par exemple propargyle,

- etc., (e) un groupe cyano, (f) un groupe amino qui peut être non substitué, ou bien porter deux substituants tels que des groupes alcoyle inférieurs de 1-3 atomes de carbone environ comme les groupes méthyle, éthyle, propyle, etc., des groupes
- 5 aryle monocyclique-alcoyle inférieur, spécialement phényl-alcoyle inférieur, par exemple benzyle, phénéthyle, 1-(ou 2, ou 3)-phénylpropyle, etc., ou bien porter un substituant qui peut être par exemple un radical hétérocyclique tel que les
- 10 radicaux pyridyle-2 (ou 3, ou 4), pyrimidinyle-2, quinolinyle-2 etc., (g) un radical hétérocyclique de 5 à environ 8 membres nucléaires qui peut contenir un atome d'azote et au maximum 2 autres hétéro-atomes choisis parmi le soufre, l'oxygène et l'azote, par exemple 1-pyrrolidinyle, 1-pipéridino, 1-hexa-
- 15 hydro-1-azépinyle, morpholino, 4-(3,5-diamino-1,2,4-triazolyle), triazolyle, pyridyle, pyrimidyle, oxazolinyle, triazolinyle, etc... substitués ou non par un ou plusieurs radicaux alcoyle contenant 1 à environ 3 atomes de carbone, ou phényle, (h) un groupement $\begin{array}{c} \text{C}-\text{R}^7 \\ | \\ \text{NH} \end{array}$ dans lequel R^7 représente : (1) un groupe
- 20 alcoyle inférieur de 1-5 atomes de carbone environ, par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, butyle secondaire, butyle tertiaire, pentyle, isopentyle, néopentyle, etc., (2) un groupe aryle monocyclique, spécialement phényle, éventuellement substitué par exemple par des halogènes comme le chlore ou le
- 25 brome, par des groupes alcoyle inférieurs de 1-3 atomes de carbone environ tels que méthyle, éthyle ou propyle ou par des groupes alcoyle inférieurs de 1-3 atomes de carbone environ, par exemple méthoxyle, éthoxyle ou propoxyle, (i) un groupement $\begin{array}{c} \text{C}-\text{NR}^9\text{R}^{10} \\ | \\ \text{NR}^8 \end{array}$ dans lequel R^8 représente : (1) un atome d'hydro-
- 30 gène, (2) un groupe alcoyle inférieur de 1-5 atomes de carbone environ, par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire, butyle tertiaire, pentyle, isopentyle, néopentyle, etc., (3) un groupe aryle monocyclique, par exemple phényle, R^9 représente (1) un atome d'hydrogène,
- 35 (2) un groupe alcoyle inférieur de 1-5 atomes de carbone environ, par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire, butyle tertiaire, pentyle, isopentyle,

néopentyle, etc., éventuellement substitué par exemple par
(a) des groupements hydroxyle, (b) des groupes aryle monocycli-
ques ou bicycliques, spécialement phényle et naphtyle, éven-
tuellement substitués eux-mêmes par exemple par des halogènes
5 comme le chlore, le brome ou le fluor ou par des groupes
alcoyle inférieurs, par exemple méthyle, éthyle, propyle,
isopropyle, etc., ou des groupes alcoyle inférieurs de 1-3
atomes de carbone, par exemple méthoxyle, éthoxyle ou propoxyle,
(c) un radical hétérocyclique de 5-7 atomes de carbone environ
10 contenant un ou plusieurs atomes d'oxygène et/ou d'azote comme
les radicaux pyridyle-2 (ou 3, ou 4), morpholino, pyrrolidyle-1,
etc., (d) des groupes alcoyle inférieurs de 1-3 atomes de
carbone environ tels que les groupes méthoxyle, éthoxyle, pro-
poxyle, etc., (3) un groupe alcényle inférieur de 3-5 atomes de
15 carbone environ tels que les groupes allyle, butényle-2 (ou 3),
pentényle-2 (ou 3, ou 4), (4) un groupe alcoylidène-inférieur-
amine, par exemple isopropylidène-amine, etc., (5) un groupe
aryle monocyclique-alcoylidène inférieur-amine, spécialement
phényl-alcoylidène-amine, par exemple benzyldène-amine, etc.,
20 (6) un groupe hydroxyle, (7) un groupe alcoyle, de préférence
alcoyle inférieur de 1-3 atomes de carbone environ comme les
groupes méthoxyle, éthoxyle ou propoxyle, (8) un groupe aryle
monocyclique-alcoyle inférieur, par exemple benzyloxyle,
phénéthyloxyle, etc., (9) un groupe aryle monocyclique, spécia-
25 lement phényle, éventuellement substitué par exemple par des
halogènes comme le chlore, le brome ou le fluor, par des groupes
alcoyle inférieurs tels que méthyle, éthyle, propyle ou par des
groupes alcoyle inférieurs tels que méthoxyle, éthoxyle, pro-
poxyle, etc., (10) un groupe cyano, et (11) un groupe nitro ;
30 R^{10} représente (1) un atome d'hydrogène, (2) un radical alcoyle
inférieur de 1-5 atomes de carbone environ, par exemple méthy-
le, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, pentyle, isopentyle,
néopentyle, etc.; lorsque R^9 et R^{10} sont des groupes alcoyle
inférieurs, ils peuvent être reliés ensemble, directement ou
35 par l'intermédiaire d'un hétéroatome, de manière à former une
structure cyclique à 5-8 atomes avec l'atome d'azote adjacent,
par exemple un groupement pyrrolidinyle-1, pipéridino, hexa-
hydroazépinyne-1, morpholino, etc.; lorsque R^8 et R^9 sont

des groupes alcoyle inférieurs, ils peuvent être reliés ensemble pour former une structure cyclique de 5-7 atomes avec les atomes d'azote adjacents, par exemple un groupement 1,3-diaza-2-cycloalcényle-2 tel que 2-imidazolinyle-2 ou bien 1,4,5,6-tétrahydropyrimidyle-2, ou 4,5,6,7-tétrahydro-1H-1,3-diazépinyle-2, etc.;

R⁶ peut encore représenter : (k) un groupement



- 10 dans lequel R¹¹ représente (1) un atome d'hydrogène, (2) un groupe alcoyle inférieur de 1-5 atomes de carbone environ, par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire, butyle tertiaire, pentyle, isopentyle, néopentyle, etc.; R¹² représente (1) un atome d'hydrogène,
- 15 (2) un groupe alcoyle inférieur de 1-5 atomes de carbone environ, par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire, butyle tertiaire, pentyle, isopentyle, néopentyle, etc., éventuellement substitués par exemple par des groupes hydroxyle, par des groupes
- 20 aryle monocycliques tels que phényle, halogénophényle ou alcoyle inférieur-phényle, (3) un groupe aryle monocyclique, spécialement phényle, éventuellement substitué par des halogènes ou des groupes alcoyle inférieurs ou alcoyle inférieurs et
- 25 (4) un groupe amino, R¹³ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarbure qui, lorsqu'il est relié à R¹¹, forme avec les atomes d'azote auxquels ils sont rattachés une structure cyclique, par exemple 2-imidazolinyle-2



- 30 (1) R¹⁵ représente un groupe :
- (1) benzyle,
- (2) alcoyl inf.-benzyle, dans lequel le radical alcoyle inférieur a de 1 à environ 5 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, butyle et pentyle, à chaîne droite ou ramifiée
- 35 (3) halobenzyle,
- (4) nitrobenzyle,
- (5) alcoyle inférieur de 1 à environ 8 atomes de carbone,

tel que méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, heptyle et octyle, à chaîne droite ou ramifiée,

(m) $-\text{SO}_2\text{N} \begin{matrix} \text{R}^{19} \\ \text{R}^{20} \end{matrix}$ dans lequel

R^{19} représente :

- (1) de l'hydrogène, ou un groupe :
- (2) alcoyle inférieur de 1 à environ 3 atomes de carbone,
- (3) aryle mononucléaire, notamment phényle,
- (4) phényl-alcoyle inférieur, dans lequel le radical alcoyle inférieur a de 1 à environ 3 atomes de carbone, et

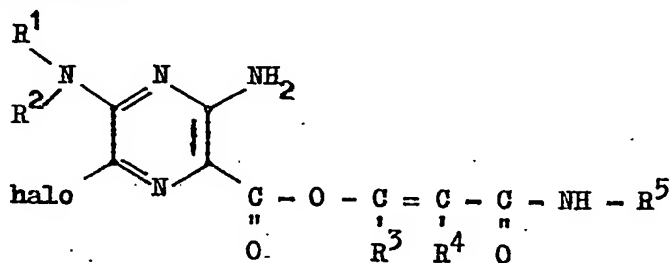
R^{20} représente :

- (1) de l'hydrogène, ou
- (2) un radical alcoyle inférieur de 1 à environ 3 atomes de carbone,

R^{14} représente de l'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur ;
 R^6 et R^{14} , lorsqu'ils représentent des radicaux alcoyle inférieurs,

peuvent être reliés entre eux, soit directement pour former un hétérocycle saturé tri- à hexagonal avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, ou par l'intermédiaire d'un hétéro-atome qui est soit de l'oxygène soit de l'azote pour former un hétérocycle hexagonal saturé, tel qu'un noyau morpholine, 4-méthylpipérazine, etc...

Un autre mode d'exécution de l'invention porte sur les 3-amino-5-NR¹R²-6-halogénopyrazinoyloxyacrylamides répondant à la formule de structure :



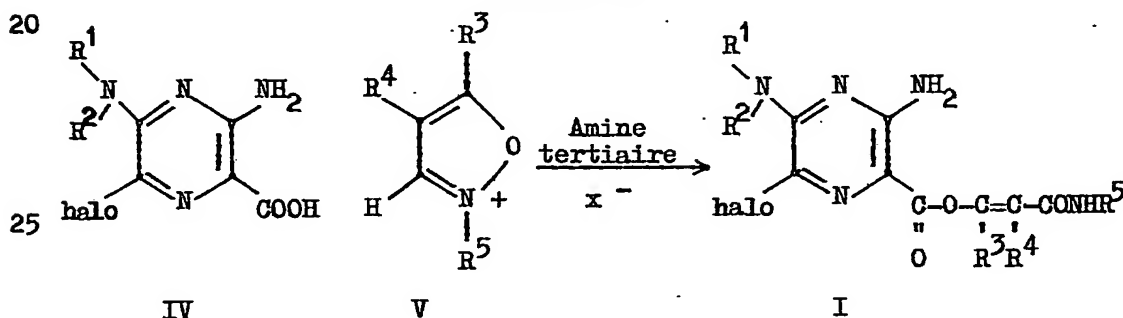
I

dans laquelle R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et "halo" répondent aux définitions ci-dessus. Ces composés nouveaux, ainsi que le procédé nouveau de

l'invention, sont utiles à la préparation de dérivés amidés d'acides pyrazinoïques que l'on peut classer comme des pyrazinamides, des hydrazides d'acide pyrazinoïque, des pyrazinoylamidines, des pyrazinoylguanidines et des pyrazinamidoguanidines, produits
 5 qui sont utiles à leur tour comme diurétiques ou salurétiques dans le traitement d'affections qui comportent une rétention excessive d'eau et/ou de sel.

Avant l'invention on préparait beaucoup des pyrazinamides (III) ici décrits en faisant réagir le composé aminé approprié
 10 avec un pyrazinoate d'alcoyle. Mais on a trouvé que souvent, ces esters ne réagissent pas ou réagissent très lentement. Habituellement, l'application de conditions de réaction plus sévères n'a pour effet que d'accroître l'importance des réactions secondaires. On avait donc besoin d'un dérivé plus réactif des acides pyrazi-
 15 noïques. De façon surprenante, on a trouvé que les pyrazinoyloxy-acrylamides de l'invention sont des dérivés extrêmement réactifs. On les prépare facilement par la Méthode B et on les convertit facilement en composés amidés comme indiqué dans la Méthode A.

Méthode B



Dans les formules ci-dessus, les R répondent aux définitions
 30 données plus haut. On dissout dans un solvant des quantités approximativement équivalentes d'un acide pyrazinoïque, IV, d'un sel d'isoxazolium, V, et d'une amine tertiaire et on agite. Généralement, on dissout l'acide pyrazinoïque et l'amide tertiaire telle qu'une trialkcoylamine inférieure comme la triméthylamine,
 35 la triéthylamine, la tripropylamine, etc... dans un solvant tel que le diméthylformamide, l'oxysulfure de diméthyle, la diméthylsulfone, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, etc., de préférence le diméthylformamide ou l'acétonitrile et on agite pendant

quelques minutes à plusieurs heures. On ajoute alors le sel d'isoxazolium et on agite le mélange pendant environ 1-4 heures, habituellement 2 heures environ, à la température ambiante, bien que l'on puisse appliquer un chauffage modéré jusqu'à 50°C environ.

- 5 Le produit I est habituellement assez stable pour être isolé, et purifié; on l'isole souvent simplement en diluant le mélange réactionnel avec de l'eau, ce qui a pour effet de précipiter le pyrazinoyloxyacrylamide. Ou encore, on peut obtenir le produit (I) par évaporation du mélange réactionnel. On peut alors recrystal-
- 10 liser ces produits, habituellement par un solvant organique polaire comme l'acétonitrile, l'alcool isopropylique, etc...

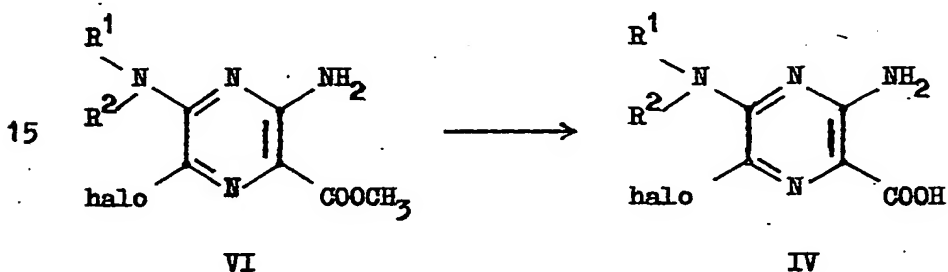
- Il est possible et parfois préférable de ne pas isoler ces pyrazinoyloxyacrylamides obtenus comme intermédiaires mais de poursuivre directement le procédé de l'invention en utilisant cet
- 15 intermédiaire in situ pour le convertir en pyrazinamide substitué désiré (III). Cette réaction est représentée par une combinaison comprenant la Méthode A. Dans le cas présent, environ une heure après avoir mélangé les réactifs IV et V et l'amine tertiaire, on ajoute environ 1-10 équivalents de l'amine II et on agite le
- 20 mélange à une température qui varie entre le niveau ambiant et 150°C environ, pendant 2-24 heures environ. Puis on isole l'amide formé en diluant le mélange réactionnel avec de l'eau ou dans certains cas avec un alcool tel que l'éthanol ou l'alcool isopropylique, ce qui a pour effet de précipiter l'amide substitué
- 25 désiré.

- Lorsqu'on trouve désirable d'isoler d'abord les pyrazinoyloxyacrylamides (I) formés comme intermédiaires, on conduit la réaction essentiellement comme ci-dessus, si ce n'est que l'on mélange le composé (I) préformé et le composé aminé (II) en un
- 30 rapport molaire compris entre 1:1 et 1:10 environ, dans un solvant tel que le diméthylformamide, le dioxane, le dichlorométhane, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile ou l'alcool butylique tertiaire, etc., de préférence le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile et qu'on agite le mélange pendant 2-24 heures environ à des températures
- 35 comprises entre la température ambiante et la température de reflux. Le temps et la température nécessaires dépendant de la nature des réactifs.

Dans certains cas, il s'est révélé nécessaire de former

d'abord l'anion de l'amine II, en lui ajoutant un équivalent d'une base forte comme l'hydruure de sodium.

On prépare généralement les acides pyrazinoïques servant d'intermédiaires en hydrolysant les esters méthyliques correspondants (VI) comme indiqué ci-après. On conduit habituellement l'hydrolyse avec une solution de base aqueuse telle que la soude ou la potasse et un solvant tel que l'alcool isopropylique, l'éthanol, etc.. et on chauffe le mélange au reflux pendant 1-10 heures. Puis on isole l'acide pyrazinoïque en refroidissant le mélange et en l'acidifiant avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, etc...



20. Les exemples suivants décrivent la préparation des divers acides pyrazinoïques utilisés comme matières premières, des pyrazinoxyloxyacrylamides formés comme intermédiaires, ainsi que le procédé de l'invention, à propos de la préparation de plusieurs types de dérivés substitués d'amides rentrant dans la classe des pyrazinamides, des hydrazides d'acide pyrazinoïque, 25 des pyrazinoylamidines, des pyrazinoylguanidines et des pyrazinamidoguanidines.

Préparation des acides pyrazinoïques

Exemple 1

30 Acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque

On chauffe au reflux pendant une heure, en agitant vigoureusement, un mélange comprenant 101,31 g (0,50 mole) de 3,5-diamino-6-chloropyrazinoate de méthyle finement broyé, 1875 ml d'alcool isopropylique et 625 ml d'une solution aqueuse de soude à 5 %. Au mélange réactionnel refroidi, on ajoute 7500 ml d'eau 35 et on acidifie la solution limpide jusqu'à virage du papier rouge Congo en ajoutant de l'acide chlorhydrique concentré. On recueille le solide jaune clair qui se sépare et on le sèche; il pèse 92,8 g

(rendement 98,4 %), point de fusion 230-231°C (décomposition). La recristallisation par un mélange d'oxysulfure de diméthyle et d'eau donne l'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque, point de fusion 272°C avec décomposition.

5 Analyse :

calculé pour $C_9H_9ClN_4O_2$: C 31,84 ; H 2,67 ; N 29,71
trouvé : C 32,10 ; H 2,65 ; N 29,57.

Exemple 2

Acide 3-amino-(propynyl-2-amino)-6-chloropyrazinoïque

10 Etape A : préparation du 3-amino-6-(propynyl-2-amino)-6-chloropyrazinoate de méthyle

On ajoute 3,60 g (0,065 mole) de propynyl-2-amine à une suspension de 7,20 g (0,0325 mole) de 3-amino-5,6-dichloropyrazinoate de méthyle dans 80 ml d'oxysulfure de diméthyle. On agite la solution limpide pendant 1 heure et on la dilue avec 240 ml d'eau. On recueille le solide qui se sépare et on le sèche, il pèse 7,75 g (rendement 99 %), point de fusion 160-162°C. La recristallisation par l'acétonitrile donne des prismes blanchâtres, point de fusion 168-169°C, formés de 3-amino-5-(propynyl-2-amino)-6-chloropyrazinoate de méthyle.

Analyse :

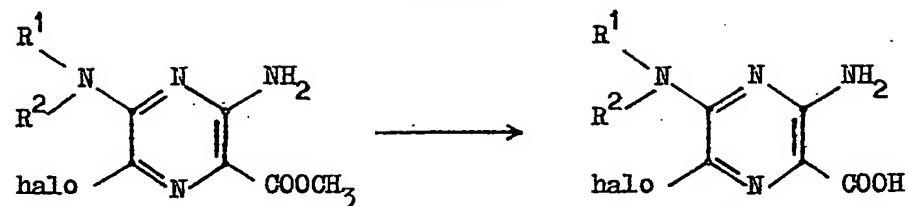
calculé pour $C_9H_9ClN_4O_2$: C 44,92 ; H 3,77 ; N 23,28
trouvé : C 44,82 ; H 3,73 ; N 23,09.

25 Etape B : préparation de l'acide 3-amino-5-(propynyl-2-amino)-6-chloropyrazinoïque

En appliquant essentiellement le procédé de l'exemple 1 mais en remplaçant le 3,5-diamino-6-chloropyrazinoate de méthyle par une quantité équimolaire de 3-amino-5-(propynyl-2-amino)-6-chloropyrazinoate de méthyle, on obtient l'acide correspondant.

30 En utilisant pratiquement le même procédé que dans l'exemple 1, mais en remplaçant le 3,5-diamino-6-chloropyrazinoate de méthyle par des quantités équimolaires de 3-amino-5-NR¹R²-6-halogénopyrazinoates de méthyle indiqués au Tableau I, on obtient les acides correspondants, également indiqués au Tableau I.

TABLEAU I



Exem- ple	R^1	R^2	halo
3	H-	H	I
4	H-	H	Br
5	CH_3-	H	Cl
6	$CH_2=CH-CH_2-$	H	Cl
7		H	Cl
8		H	Cl
9	$(CH_3)_2N(CH_2)_2-$	H	Cl
10	$HOCH_2CH_2-$	H	Cl
11	$HOCH_2-(CHOH)_4-CH_2-$ (dérivé de la D-glucamine)	H	Cl
12	CF_3CH_2-		
13		H	Cl
14		H	Cl
15		H	Cl
16		H	Cl
17		H	Cl
18	CH_3O-	CH_3	Cl
19	NH_2-	CH_3	Cl
20	CH_3-	CH_3	Cl
21	$-(CH_2)_4-$		

Préparation des pyrazinoyloxyacrylamidesExemple 22N-tertiobutyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyloxy)-acrylamide

- 5 On agite pendant 10 minutes un mélange comprenant 1,90 g (0,01 mole) d'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque et 1,0 g (0,01 mole) de triéthylamine dans 20 ml de diméthylformamide. On ajoute 2,40 g (0,01 mole) de perchlorate de N-tertiobutyl-5-méthylisoxazolium et on agite la solution pendant 2 heures. On
- 10 ajoute 100 ml d'eau, on recueille le solide qui se sépare et on le sèche. Il pèse 2,85 g (rendement 87 %); point de fusion 171-176°C. La recristallisation par l'acétonitrile donne des cristaux jaune clair, point de fusion 187-189°C de N-tertiobutyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyloxy)-acrylamide.
- 15 Analyse :
- calculé pour $C_{13}H_{18}ClN_5O_3$: C 47,63 ; H 5,53 ; N 21,37
trouvé : C 47,87 ; H 5,55 ; N 21,42.

- En appliquant essentiellement le procédé de l'exemple 22 mais en remplaçant l'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque et
- 20 le perchlorate de N-tertiobutyl-5-méthylisoxazolium par des quantités équivalentes des acides 3-amino-5-NR¹R²-6-halogénopyrazinoïques et des sels de N-R⁵-5-R³-4-R⁴-isoxazolium qui sont indiqués au tableau II, on obtient les N-R⁵-2-R⁴-3-R³-3-(3-amino-5-NR¹R²-6-halogénopyrazinoyloxy)-acrylamides également indiqués au
- 25 Tableau II.

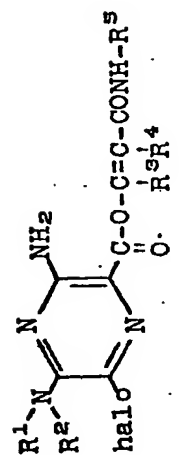


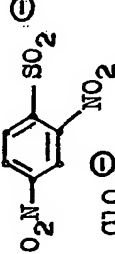



TABLEAU II

Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X [⊖]	halo
23	H	H		H	CH ₂ CH ₂ -	—(1)	I
24	H	H		H	(CH ₃) ₃ C-	ClO ₄ [⊖]	Br
25	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	-CH=CH-CH=CH-(2)	H	CH ₃ -	O ₂ N--SO ₃ [⊖]	Cl
26	HC≡C-CH ₂ -	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	ClO ₄ [⊖]	Cl
27		H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	ClO ₄ [⊖]	Cl
28		H		H	CH ₃ CH ₂ -	—(1)	Cl
29	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	ClO ₄ [⊖]	Cl
30	HOCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	ClO ₄ [⊖]	Cl
31	HOCH ₂ (CHOH) ₄ CH ₂	H	-CH=CH-CH=CH-(2)	H	CH ₃ -	O ₂ N--SO ₃ [⊖]	Cl
32	CF ₃ CH ₂ -	H		H	(CH ₃) ₃ C-	ClO ₄ [⊖]	Cl
33		H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	ClO ₄ [⊖]	Cl
34		H	O ₂ S-	H	CH ₃ CH ₂ -	—(1)	Cl
35		H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	ClO ₄ [⊖]	Cl

TABLEAU II (suite)

Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X [⊖]	halo
36		H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ O-	ClO ₄ [⊖]	Cl
37		H	-CH=CH-CH=CH-(2)		OH ₃ -		Cl
38	CH ₃ O-	CH ₃ -		H	(CH ₃) ₃ O-	ClO ₄ [⊖]	Cl
39	NH ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ O-	ClO ₄ [⊖]	Cl
40	-(OH ₂) ₄ -		CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ O-	ClO ₄ [⊖]	Cl
40(a)	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ O-	ClO ₄ ⁻	Cl
40(b)	C ₂ H ₅ -	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ O-	ClO ₄ ⁻	Cl

(a) L'anion apparaît comme une partie du substituant R³, le produit apparaît comme étant le sel de triéthylammonium.

(b) Ce composé n'est pas strictement un acrylamide mais plutôt N-R⁵-2-(3-amino-5-NR¹R²-6-halo-pyrazinoyloxy)benzamide.

Préparation de pyrazinamidesExemple 41N-éthyl-3,5-diamino-6-chloropyrazinamide

On dissout 0,10 g (0,3 mole) de N-tertiobutyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyloxy)-acrylamide dans une quantité minimale de tétrahydrofurane. On ajoute 1,0 ml d'une solution aqueuse d'éthylamine à 70 % et on chauffe la solution au reflux pendant 5 minutes. On chasse le solvant sous pression réduite et on traite le résidu par 5 ml d'eau. On recueille le solide qui cristallise au repos et on le sèche; il pèse 0,05 g (rendement 76 %), point de fusion 204-206°C. La recrystallisation par le benzène donne le N-éthyl-3,5-diamino-6-chloropyrazinamide qui fond à 205-206°C.

Analyse :

calculé pour $C_7H_{10}ClN_5O$: C 38,98 ; H 4,67 ; N 32,48
trouvé : C 38,65 ; H 4,60 ; N 33,28.

Exemple 42N-éthoxycarbonylméthyl-3,5-diamino-6-chloropyrazinamide

On dissout 5,60 g (0,04 mole) de chlorhydrate de glycinate d'éthyle dans un mélange comprenant 50 ml d'eau et 5,0 g (0,06 mole) de bicarbonate de sodium. On ajoute une solution de 3,27 g (0,01 mole) de N-tertiobutyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyloxy)-acrylamide dans 100 ml de tétrahydrofurane et on chauffe le mélange au bain de vapeur pendant 2 heures. On ajoute 500 ml d'eau et on refroidit la solution. On recueille le solide précipité et on le sèche; il pèse 2,17 g (rendement 80 %), point de fusion 172-174°C. On purifie le N-éthoxycarbonylméthyl-3,5-diamino-6-chloropyrazinamide en le recrystallisant par l'alcool isopropylique et il fond à 174-175°C.

Analyse :

calculé pour $C_9H_{12}ClN_5O_3$: C 39,49 ; H 4,42 ; N 25,59
trouvé : C 39,77 ; H 4,38 ; N 25,45.

En appliquant le procédé de l'exemple 42, mais en remplaçant le chlorhydrate de glycinate d'éthyle par une quantité équivalente d'hydrogénosulfate d'aminoacétonitrile ou de chlorhydrate de glycinate de méthyle ou de chlorhydrate de glycinate de propyle, on obtient respectivement les dérivés N-cyanométhyle, N-méthoxycarbonylméthyle et N-propoxycarbonylméthyle.

Exemple 43N-(2-morpholinoéthyl)-3,5-diamino-6-chloropyrazinamide

- On chauffe au reflux pendant 2 heures une solution de 3,27 g (0,01 mole) de N-tertiobutyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyloxy)-acrylamide et 1,50 g (0,0115 mole) de 2-morpholinoéthylamine dans du tétrahydrofurane. On élimine le tétrahydrofurane sous pression réduite, on met le résidu en suspension dans 40 ml d'hexane et on filtre; on obtient 3,0 g (rendement 100 %) d'un produit qui fond à 153-166°C. En recristallisant la N-(2-morpholinoéthyl)-3,5-diamino-6-chloropyrazinamide par l'éthanol absolu, on obtient un produit qui fond à 178-180°C.

Analyse :

calculé pour $C_{11}H_{17}ClN_6O_2$: C 43,93 ; H 5,70 ; N 27,95
trouvé : C 44,22 ; H 5,68 ; N 27,84.

15 Exemple 44N-phényl-3,5-diamino-6-chloropyrazinamide

- On chauffe au reflux un mélange de 3,27 g (0,01 mole) de N-tertiobutyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyloxy)-acrylamide, 4,65 g (0,05 mole) d'aniline et 20 ml d'alcool amylique-n.
- 20 On chauffe la solution obtenue au reflux pendant 24 heures et on filtre à chaud pour éliminer une certaine quantité de solides insolubles. On évapore le filtrat sous pression réduite et on dissout le résidu huileux dans 50 ml de dichlorométhane. On extrait cette solution par deux portions de 20 ml d'acide chlorhydrique 1n, on sèche le dichlorométhane sur du sulfate de magnésium anhydre puis on évapore sous pression réduite. On triture le résidu avec du chlorure de butyle pour obtenir 0,30 g de N-phényl-3,5-diamino-6-chloropyrazinamide, point de fusion 193-197°C. En recristallisant par le cyclohexane, on obtient un corps qui fond à 198-202°C.

30 Analyse :

calculé pour $C_{11}H_{10}ClN_5O$: C 50,10 ; H 3,72 ; N 26,56
trouvé : C 49,98 ; H 3,84 ; N 26,39.

- En appliquant essentiellement les procédés des exemples 41, 43 et 44 mais en remplaçant le dérivé d'acrylamide et les amines utilisés par des quantités équivalentes des $N-R^5-2-R^4-3-R^3-3-(3-amino-5-NR^1R^2-6-halogénopyrazinoyloxy)-acrylamides$ et des dérivés H_2NR^6 indiqués au tableau III, on obtient les $N-R^6-3-amino-5-NR^1R^2-6-halogénopyrazinamides$ également indiqués au Tableau III.

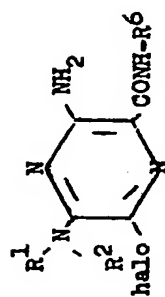


TABLEAU III

Ex.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	halo
45	H	H	CH_3-	H	$(CH_3)_3C-$	$CH_3 N-(CH_2)_2-$	Cl
46	H	H	$\text{benzene ring with } SO_3^-$	H	CH_3CH_2-	$n-C_3H_7$	I
47	H	H	benzene ring	H	$(CH_3)_3C-$	$CH_3OCH_2CH_2-$	Br
48	$CH_2=CH-CH_2-$	H	CH_3-	$-CH=CH-CH=CH-$	CH_3-	$(CH_3)_2N(CH_2)_2-$	Cl
49	$HC\equiv C-CH_2-$	H	CH_3-	H	$(CH_3)_3C-$	pyrrolidine ring	Cl
50		H	CH_3-	H	$(CH_3)_3C-$	pyrrolidine ring	Cl
51		H	CH_3-	H	CH_3CH_2-	$N-(CH_2)_2-$	Cl
52	$(CH_3)_2N(CH_2)_2-$	H	CH_3-	H	$(CH_3)_3C-$	$N-(CH_2)_2-$	Cl
53	$HOCH_2CH_2-$	H	CH_3-	H	$(CH_3)_3C-$	$CH_3-N-(CH_2)_2-$	Cl
54	$HOCH_2(CHOH)_4CH_2-$	H	CH_3-	$-CH=CH-CH=CH-$	CH_3-		Cl
55	CF_3CH_2-	H		H	$(CH_3)_3C-$		Cl
56		H	CH_3-	H	$(CH_3)_3C-$		Cl

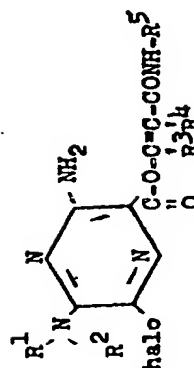
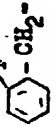



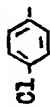



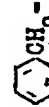


TABLEAU III
(suite)

Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	halo
57	 -CH ₂ -	H	 -	H	CH ₃ CH ₂ -	CH ₃ O-  -	Cl
58	 -CH ₂ -	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ CH ₂ -	Cl
59	 -	H	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-	CH ₃ -	CH ₂ =CHCH ₂ -	Cl
60	CH ₃ O-	CH ₃ -	 -	H	(CH ₃) ₃ C-	CH=CHCH ₂ -	Cl
61	NH ₂ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	 N-(CH ₂) ₂ -	Cl
62	-	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ CH ₂ -	Cl
63	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	C ₂ H ₅ OCH ₂ CH ₂ -	Cl
64	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	1-C ₃ H ₇ OCH ₂ CH ₂ -	Cl
65	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	 CH ₂ -	Cl
66	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	N-  CH ₂ -	Cl

Préparation d'hydrazides d'acide pyrazinoïqueExemple 672,2-tétraméthylènehydrazide d'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque

On chauffe au reflux pendant 2 heures un mélange comprenant 2,15 g (0,025 mole) de 1-aminopyrrolidine, 6,56 g (0,02 mole) de N-tertiobutyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoxy)-acrylamide. On recueille le solide qui se sépare et on le sèche, il pèse 3,45 g (rendement 67 %), point de fusion 222-224,5°C. En recristallisant par l'acétonitrile, on obtient la 2,2-tétraméthylènehydrazide d'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque, point de fusion 224-225,5°C.

Analyse :

calculé pour $C_9H_{13}ClN_6O$: C 42,11 ; H 5,10 ; N 32,74

trouvé : C 42,44 ; H 4,88 ; N 32,38.

15 Exemple 682-(pyridyl-2)-hydrazide d'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque

On chauffe au reflux pendant 3 heures un mélange comprenant 2,18 g (0,02 mole) de 2-hydrazinopyridine, 3,39 g (0,01 mole) de N-tertiobutyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoxy)acrylamide et 75 ml d'acétonitrile. On recueille et on sèche le solide qui se sépare, il pèse 2,21 g (rendement 79 %), point de fusion 283-286°C avec décomposition. On purifie encore cet échantillon en le dissolvant dans de l'acide méthanesulfonique dilué et en le reprecipitant par addition d'une solution de soude à 10 % pour obtenir l'hydrazide désiré, point de fusion 286-290°C avec décomposition.

Analyse :

calculé pour $C_{10}H_{10}ClN_7O$: C 42,94 ; H 3,60 ; N 35,06

trouvé : C 42,75 ; H 3,96 ; N 34,75.

30 Exemple 69Hydrate de la 2-(pyrimidinyl-2)-hydrazide d'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque

On agite pendant 10 minutes un mélange comprenant 1,90 g (0,01 mole) d'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque et 1,0 g (0,01 mole) de triéthylamine dans 20 ml de diméthylformamide. A cette solution, on ajoute 2,40 g (0,01 mole) de perchlorate de N-tertiobutyl-5-méthylisoxazolium et on agite la solution obtenue pendant 1 heure. On ajoute une solution de 4,40 g (0,04 mole) de

- 2-hydrazinopyrimidine dans 20 ml de diméthylformamide, on agite la solution pendant 4 heures puis on chauffe au bain de vapeur pendant 3 heures. On ajoute 200 ml d'eau, on recueille le solide qui se sépare et on le sèche. Il pèse 2,25 g (rendement 80,5 %),
5 point de fusion 257-260°C. En recristallisant par l'acétonitrile à 80 %, on obtient des cristaux brun clair, point de fusion 262-263°C, constitués par l'hydrazide hydratée désirée.

Analyse :

- calculé pour $C_9H_9ClN_3O \cdot H_2O$: C 36,19 ; H 3,71 ; N 37,52
10 trouvé : C 36,18 ; H 3,75 ; N 37,74.

Exemple 70

2,2-hexaméthylène-hydrazide d'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque

- On chauffe au reflux pendant 24 heures une solution de
15 4,56 g (0,04 mole) de 1-amino-homopipéridine et 3,28 g (0,01 mole) de N-tertiobutyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyloxy)-acrylamide dans 50 ml de tétrahydrofurane. On chasse le solvant sous pression réduite et on dissout l'huile résiduelle dans 100 ml d'alcool isopropylique. On recueille le solide qui se sépare au
20 refroidissement et on le sèche; il pèse 1,06 g (rendement 37 %), point de fusion 181-190°C. La recristallisation par l'acétonitrile donne l'hydrazide désirée qui fond à 190-192°C.

Analyse :

- calculé pour $C_{11}H_{17}ClN_6O$: C 46,39 ; H 6,02 ; N 29,52
25 trouvé : C 46,80 ; H 5,85 ; N 29,96.

Exemple 71

2,2-pentaméthylènehydrazide d'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque

- On agite pendant 10 minutes un mélange comprenant 3,80 g
30 (0,02 mole) d'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque et 2,0 g (0,02 mole) de triéthylamine dans 40 ml de diméthylformamide. A cette solution, on ajoute 4,80 g (0,02 mole) de perchlorate de N-tertiobutyl-5-méthylisoxazolium et on agite la solution pendant une heure. On ajoute 5,2 g (0,052 mole) de 1-aminopipéridine et on
35 chauffe la solution au bain de vapeur pendant 4 heures. On ajoute 250 ml d'alcool isopropylique, on recueille le solide qui se sépare au refroidissement et on le sèche; il pèse 2,22 g (rendement 41 %), point de fusion 238-243°C. En recristallisant par l'acétonitrile

on obtient des cristaux jaunes du produit désiré, point de fusion 244-245°C.

Analyse :

- calculé pour $C_{10}H_{15}ClN_6O$: C 44,36 ; H 5,59 ; N 31,05
5 trouvé : C 44,52 ; H 5,28 ; N 31,37.

Exemple 72

3,5-diamino-4-(3,5-diamino-6-chloropyrazinamido)-4H-1,2,4-triazole hémihydraté

- On agite pendant 10 minutes un mélange comprenant 1,90 g
10 (0,01 mole) d'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque et 1,0 g (0,01 mole) de triéthylamine dans 20 ml de diméthylformamide. A cette solution, on ajoute 2,40 g (0,01 mole) de perchlorate de N-tertiobutyl-5-méthylisoxazolium et on agite la solution pendant 1 heure. On ajoute un mélange comprenant 3,06 g (0,03 mole) de
15 3,4,5-triamino-4H-1,2,4-triazole et 10 ml de diméthylformamide et on chauffe le mélange au bain de vapeur pendant 16 heures. On ajoute 200 ml d'eau, on recueille le solide précipité et on le sèche; il pèse 1,50 g (rendement 51 %) et se décompose graduellement au-dessus de 200°C. En recristallisant par l'eau, on obtient
20 des cristaux bruns du produit désiré, point de fusion 275-278°C avec décomposition.

Analyse :

- calculé pour $C_7H_9ClN_{10}O \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C 28,63 ; H 3,43 ; N 47,70
trouvé : C 28,58 ; H 3,37 ; N 47,45.

- 25 En appliquant essentiellement le procédé des exemples 67, 68 et 70 mais en remplaçant les amines respectives et le dérivé d'acrylamide par des quantités équivalentes de l'amine NH_2-R^8 et de la $N-R^5-2-R^4-3-R^3-3-(3-amino-5-NR^1R^2-6-halogéno-pyrazinoyloxy)-acrylamide$ indiquées au Tableau IV, on obtient
30 les hydrazides d'acide 3-amino-5- NR^1R^2 -6-halogéno-pyrazinoïque également indiquées au tableau IV.

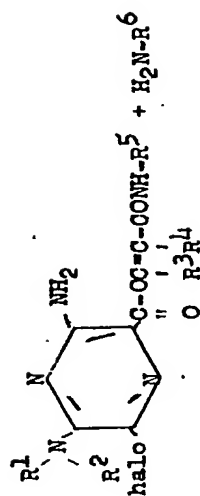
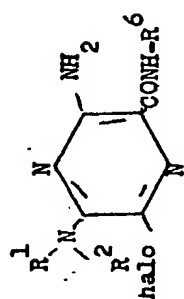


TABLEAU IV

Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	halo
73	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	NH ₂ -	Cl
74	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	(CH ₃) ₂ N-CH ₃ -	Cl
75	CH ₃ -	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	CH ₂ -C ₆ H ₅ -	Cl
76	H	H		H	CH ₃ CH ₂ -		I
77	H	H		H	(CH ₃) ₃ C-		Br
78	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	-CH=CH-CH=CH-	H	CH ₃ -		Cl
79	HC≡C-CH ₂ -	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-		Cl
80		H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-		Cl
81		H		H	CH ₃ CH ₂ -		Cl
82	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-		Cl

Préparation de pyrazinoylamidinesExemple 83N-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyl)-benzamidine

On dissout 1,20 g (0,03 mole) de soude dans 30 ml d'eau
5 et on ajoute 5,60 g (0,036 mole) de chlorhydrate de benzamidine.
On agite cette solution pendant 2 minutes, on ajoute 3,28 g
(0,01 mole) de N-tertiobutyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloro-
pyrazinoyloxy)-acrylamide et on agite le mélange pendant 2 heures.
On recueille le solide, on le sèche et on le recristallise par
10 l'acétonitrile; il pèse 0,83 g (rendement 29 %), point de fusion
220-224°C avec décomposition. En recristallisant par un mélange
d'éthanol et d'acétonitrile, on obtient la N-(3,5-diamino-6-
chloropyrazinoyl)-benzamidine, point de fusion 221-224°C avec
décomposition.

15 Analyse :

calculé pour $C_{12}H_{11}ClN_6O$: C 49,57 ; H 3,81 ; N 28,91
trouvé : C 49,95 ; H 3,90 ; N 29,12.

En appliquant pratiquement le même procédé que dans
l'exemple 83, mais en remplaçant le chlorhydrate de benzamidine
20 par une quantité équivalente de chlorhydrate de p-chlorobenzami-
dine, de chlorhydrate d'acétamidine, de chlorhydrate de valérami-
dine, de chlorhydrate de p-méthylbenzamidine ou de chlorhydrate
de m-éthoxybenzamidine, on obtient les dérivés N-(3,5-diamino-6-
chloropyrazinoyl) de ces amidines respectives.

25

Préparation de pyrazinoylguanidinesExemple 84Chlorhydrate de (3,5-diamino-6-chloropyrazinoyl)-guanidine
dihydraté

On agite pendant 10 minutes un mélange comprenant 1,90 g
30 (0,01 mole) d'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque et 1,0 g
(0,01 mole) de triéthylamine dans 20 ml de diméthylformamide. On
ajoute 2,40 g (0,01 mole) de perchlorate de N-tertiobutyl-5-
méthylisoxazolium et on agite la solution pendant 1 heure.

On dissout 1,15 g (0,05 mole) de sodium dans 50 ml
35 d'éthanol absolu. On ajoute 4,75 g (0,05 mole) de chlorhydrate de
guanidine et on agite le mélange pendant une demi-heure. On
filtre le mélange et on évapore le filtrat sous pression réduite.
On dissout le résidu dans 10 ml de diméthylformamide et on mélange

le tout à la solution ci-dessus. On agite ce mélange pendant 24 heures, on le verse dans 100 ml d'eau et on refroidit. On recueille le solide qui se sépare et on le sèche. Il pèse 0,88 g, point de fusion 229-233°C avec décomposition.

- 5 On dissout le produit par chauffage dans un mélange de 15 ml d'eau et 2 ml d'acide méthanesulfonique, on ajoute 4 ml d'acide chlorhydrique concentré et on laisse reposer la solution. On recueille le solide qui précipite et on le sèche. On obtient, avec un rendement de 36 %, le chlorhydrate de (3,5-diamino-6-chloropyrazinoyl)-guanidine dihydraté, point de fusion 295°C (avec décomposition). Cette matière est identique, par son comportement chromatographique et son spectre infra-rouge, à un échantillon préparé par un autre procédé et le point de fusion n'est pas abaissé quand on le mélange à cet échantillon.

15 Exemple 85

Chlorhydrate de (3,5-diamino-6-chloropyrazinoyl)-guanidine dihydraté

- On dissout 0,09 g (0,004 mole) de sodium dans 10 ml d'éthanol absolu et on ajoute 0,382 g (0,004 mole) de chlorhydrate de guanidine. On agite le mélange $\frac{1}{2}$ heure, on ajoute 0,300 g (0,0009 mole) de N-tertiobutyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyloxy)-acrylamide et on chauffe le mélange au reflux pendant 1 heure. On refroidit le mélange, on le dilue avec 25 ml d'eau et on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique dilué. On recueille le solide qui se sépare au repos et on le sèche pour obtenir 0,15 g (60 %) du produit désiré, point de fusion 295°C (décomposition).

Exemple 86

1-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyl)-3-isopropylidène-amino-guanidine

- On agite pendant 10 minutes un mélange comprenant 3,80 g (0,02 mole) d'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque et 2,0 g (0,02 mole) de triéthylamine dans 40 ml de diméthylformamide. On ajoute à la solution 4,80 g (0,02 mole) de perchlorate de N-tertiobutyl-5-méthylisoxazolium et on agite la solution pendant 1 heure. On ajoute une solution de 9,12 g (0,08 mole) d'isopropylidène-aminoguanidine dans 20 ml de diméthylformamide et on agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 18 heures.

On ajoute 250 ml d'eau, on recueille le solide qui précipite et on le sèche. On obtient 4,35 g (76 %) du produit désiré, point de fusion 171-178°C. La recristallisation par l'acétonitrile donne des cristaux jaunes, point de fusion 183-186°C.

5 Analyse :

calculé pour $C_8H_{13}ClN_8O$: C 37,96 ; H 4,60 ; N 39,36
trouvé : C 48,01 ; H 4,65 ; N 39,15.

Exemple 87

1-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyl)-3-hydroxyguanidine

- 10 On dissout au reflux 1,0 g (0,044 mole) de sodium dans 200 ml d'alcool isopropylique. On ajoute 6,38 g (0,024 mole) de sulfate d'hydroxyguanidine hydraté et on chauffe ce mélange au reflux pendant 1 heure. On ajoute 6,54 g (0,02 mole) de N-tertiobutyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyloxy)-acrylamide,
- 15 on continue le reflux pendant une heure puis on refroidit le mélange et on le filtre. On lave le solide jaune avec de l'eau et de l'alcool isopropylique et on le sèche pour obtenir 2,75 g (rendement 56 %) du produit désiré qui fond à 188-200°C (effervescence). En recristallisant par un mélange de diméthylformamide et
- 20 d'eau, on obtient une matière qui fond à 200-202°C (décomposition).

Analyse :

calculé pour $C_8H_8ClN_7O_2$: C 29,34 ; H 3,28 ; N 39,92
trouvé : C 29,42 ; H 3,25 ; N 40,01.

Exemple 88

25 1-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyl)-3-benzyloxyguanidine

- On chauffe au reflux pendant 48 heures une solution de 1,08 g (0,0033 mole) de N-tertiobutyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyloxy)-acrylamide et 1,1 g (0,0067 mole) de benzyloxyguanidine dans 30 ml de tétrahydrofurane. On chasse le solvant
- 30 sous pression réduite et on ajoute au résidu 20 ml d'alcool isopropylique. On recueille le solide et on le sèche, il pèse 0,95 g, fond à 105-110°C, se solidifie à nouveau et refond vers 160°C. En recristallisant par le benzène, on obtient des cristaux jaune clair du produit désiré, point de fusion 163-166°C.

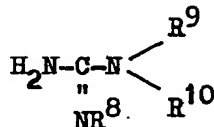
35 Analyse :

calculé pour $C_{13}H_{14}ClN_7O_2$: C 46,50 ; H 4,20 ; N 29,21
trouvé : C 46,72 ; H 4,23 ; N 29,45.

En appliquant le procédé des exemples 84 et 86 mais en

remplaçant l'acide pyrazinoïque, le sel d'isoxazolium et la guanidine utilisés par des quantités équivalentes d'acide 3-amino-5-NR¹R²-6-halogéno-pyrazinoïque, de sel de N-R⁵-5-R³-4-R⁴-isoxazolium et d'une guanidine de formule :

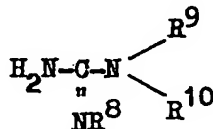
5



indiqués au Tableau V, on obtient les 1-(3-amino-5-NR¹R²-6-halogéno-pyrazinoyl)-2-R⁸-3-R⁹-3-R¹⁰-guanidines également indiquées au tableau V.

On peut aussi préparer les pyrazinoylguanidines indiquées au Tableau V en appliquant le procédé des exemples 85 et 87 et en remplaçant les pyrazinoxyloxyacrylamides et guanidines de ces exemples par des quantités équivalentes de N-R⁵-2-R⁴-3-R³-3-(3-amino-5-NR¹R²-6-halogéno-pyrazinoxyloxy)-acrylamide et d'une guanidine de formule :

20



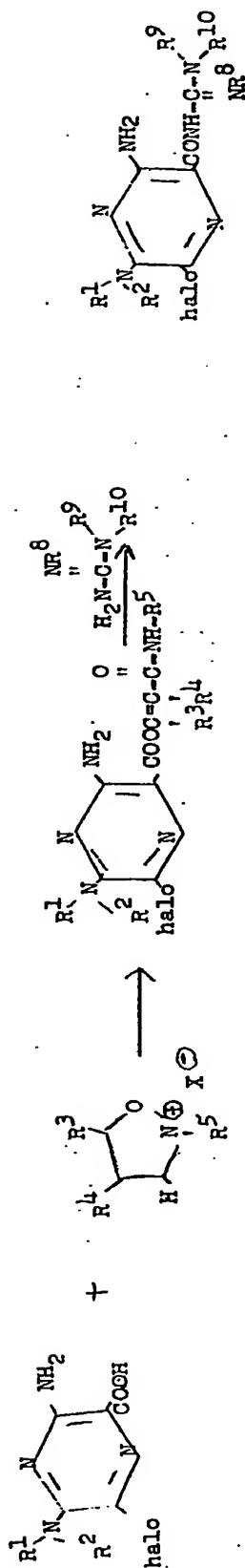


TABLEAU V

Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	halo
89	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₃	H	Cl
90	HOCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ -	-CH ₃	H	Cl
91	HOCH ₂ (CHOH)CH ₂ -	H	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-	CH ₃ -	H	-CH ₂ CH ₂ OH	H	Cl
92	CF ₃ CH ₂ -	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₂ -	H	Cl
93	CH ₂ -	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₂ -	H	Cl
94	CH ₂ -	H	CH ₃ -	H	CH ₃ CH ₂ -	H	-CH ₂ -	H	Cl
95	CH ₂ -	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₂ -	H	Cl
96	CH ₂ -	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₂ -	H	Cl
97	CH ₂ -	H	CH ₃ -	H	CH ₃ -	H	-CH ₂ -	H	Cl
98	CH ₃ O-	CH ₃ -	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₂ -	H	Cl
99	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₂ -	CH ₃ -	Cl
100	HC≡C-CH ₂ -	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₅ -	Cl

TABLEAU V
(suite)



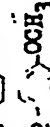
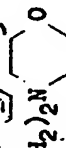





Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	halo
101	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-(CH ₂) ₂ -	H	Cl
102	CH ₃ - 	CH ₃ -	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₂ CH=CH ₂	H	Cl
103	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-(CH ₂) ₃ -OCH ₃	H	Cl
104	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-C ₁₁ H ₉ -n	H	Cl
105	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₂ - 	H	Cl
106	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₂ - 	H	Cl
107	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-(CH ₂) ₂ N 	H	Cl
108	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₂ - 	H	Cl
109	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₂ - 	H	Cl
110	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₂ - 	H	Cl
111	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₂ - 	H	Cl
112	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-CH ₃	n-C ₁₁ H ₉ -	Cl

TABLEAU V
(suite)

Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	halo
113	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	H	Cl
114	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-OCH ₃	H	Cl
115	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-OCH ₂ - 	H	Cl
116	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-OH	H	Cl
117	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-OCH ₃	H	Cl
118	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -	Cl
119	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-[CH(CH ₃)CH ₂]-	H	Cl
120	H	H	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	-(CH ₂) ₃ -	H	Cl

Préparation de pyrazinamidoguanidinesExemple 1211-(3,5-diamino-6-chloropyrazinamido)-guanidine

- On agite pendant 10 minutes un mélange de 1,90 g (0,01 mole) d'acide 3,5-diamino-6-chloropyrazinoïque et 1,0 g (0,01 mole) de triéthylamine dans 20 ml de diméthylformamide, on ajoute 2,40 g (0,01 mole) de perchlorate de N-tertiobutyl-5-méthylisoxazolium et on agite la solution obtenue pendant une heure.
- 10 On dissout 1,04 g (0,045 mole) de sodium dans 50 ml d'alcool absolu. On ajoute 5,5 g (0,05 mole) de chlorhydrate d'aminoguanidine et on agite le mélange pendant trois quarts d'heure. On filtre le mélange et on évapore le filtrat sous pression réduite. On mélange le résidu à 10 ml de diméthylformamide et
- 15 on l'ajoute à la solution ci-dessus. On agite ce mélange pendant 24 heures et on chasse le solvant sous pression réduite. On ajoute 100 ml d'eau et on recueille le solide qui se sépare. On dissout le solide dans de l'eau en ajoutant de l'acide méthane-sulfonique dilué, on traite par le charbon de bois et on filtre.
- 20 On alcalinise le filtrat en ajoutant une solution diluée de soude et on refroidit. On recueille le solide précipité et on le sèche pour obtenir le produit désiré, point de fusion 281-282°C (décomposition). Cette matière est identique par son comportement chromatographique et son spectre infrarouge à un échantillon
- 25 préparé par un autre procédé et le point de fusion n'est pas abaissé à l'état de mélange avec cet échantillon.

Exemple 1221-(3,5-diamino-6-chloropyrazinamido)-3-benzylguanidine

- En utilisant essentiellement le procédé de l'exemple 121
- 30 mais en remplaçant le chlorhydrate d'aminoguanidine par une quantité équivalente d'iodhydrate de 1-amino-3-benzylguanidine, on obtient le produit désiré qui se liquéfie à 120-130°C, se solidifie à nouveau au-dessus de 200°C, puis fond à 243-246°C (décomposition).
- Analyse :

- 35 calculé pour $C_{13}H_{15}ClN_8O$: C 46,60 ; H 4,52 ; N 33,48
trouvé : C 46,24 ; H 4,73 ; N 33,47.

Exemple 1231-(3,5-diamino-6-chloropyrazinamido)-3-aminoguanidine hydratée

- On dissout au reflux 0,50 g (0,022 mole) de sodium dans 100 ml d'alcool isopropylique. On ajoute 5,25 g (0,024 mole) d'iodhydrate de 1,3-diaminoguanidine et on chauffe le mélange au reflux pendant une heure. On ajoute 3,27 g (0,01 mole) de N-tertiobutyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyloxy)-acrylamide et on chauffe le mélange au reflux pendant une heure. On recueille le solide jaune qui se sépare, on le lave à l'eau et on le sèche; il pèse 1,94 g (rendement 70 %) et fond au-dessus de 185°C en se décomposant graduellement avec effervescence. On purifie cet échantillon en le dissolvant dans de l'acide chlorhydrique concentré et en ajoutant une solution concentrée d'ammoniaque pour reprécipiter le produit qui fond à 196-200°C avec effervescence.

Analyse :

calculé pour $C_8H_{10}ClN_9O \cdot H_2O$: C 25,95 ; H 4,36 ; N 45,40
trouvé : C 26,17 ; H 4,44 ; N 45,87.

Exemple 12420 1-(3,5-diamino-6-chloropyrazinamido)-2,3-éthylèneguanidine

On utilise essentiellement le procédé de l'exemple 123 mais en remplaçant l'iodhydrate de 1,3-diaminoguanidine par une quantité équivalente d'iodhydrate de 2-hydrazino-2-imidazoline; le produit obtenu fond à 250-251°C (décomposition).

25 Analyse :

calculé pour $C_8H_{11}ClN_8O$: C 35,49 ; H 4,10
trouvé : C 35,36 ; H 4,17.

- En utilisant essentiellement le procédé des exemples 121 et 123 mais en remplaçant l'acide pyrazinoïque ou le pyrazinoyloxy-acrylamide et les aminoguanidines utilisées par des quantités équivalentes d'acide 3-amino-5-NR¹R²-6-halogénopyrazinoïque ou de N-R⁵-2-R⁴-3-R³-3-(3-amino-5-NR¹R²-6-halogénopyrazinoyloxy)-acrylamide et de 1-amino-2-R¹³-3-R¹¹-3-R¹²-guanidine suivant les indications du Tableau VI, on obtient les 1-(3-amino-5-NR¹R²-6-halogénopyrazinamido)-2-R¹³-3-R¹¹-3-R¹²-guanidines également indiquées au Tableau VI.

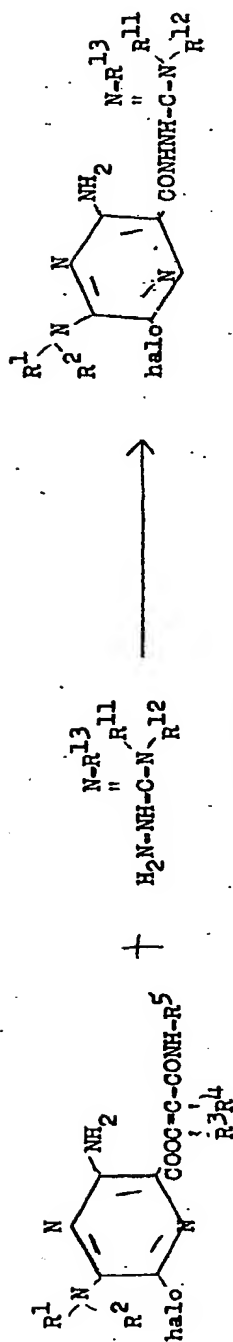


TABLEAU VI

Ex.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^{11}	R^{12}	R^{13}	halo
125	CH_3-	CH_3-	CH_3-	H	$(CH_3)_3C-$	H	$-CH_3$	H	Cl
126		H	CH_3-	H	$(CH_3)_3C-$	H	$-CH_2CH_2OH$	H	Cl
127	CF_3CH_2-	H		H	$(CH_3)_3C-$	H		H	Cl
128	H	H	CH_3-	H	$(CH_3)_3C-$	OH_3-	$-CH_3$	H	Cl
129	H	H	CH_3-	H	$(CH_3)_3C-$	$n-C_4H_9-$	H	H	Cl
130	H	H	CH_3-	H	$(CH_3)_3C-$	H	$-C_3H_7-n$	H	Cl
131	H	H	CH_3-	H	$(CH_3)_3C-$	H	$-CH_2-CH_2-$	H	Cl

Exemple 132N-cyano-3,5-diamino-6-chloropyrazinecarboxamide

- On ajoute 0,50 g (0,012 mole) de cyanamide à une solution chaude de 0,23 g (0,01 mole) de sodium dans 100 ml d'alcool isopropylique et on chauffe le mélange au reflux avec agitation pendant une demi-heure. On ajoute 3,27 g (0,01 mole) de N-tertiobutyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinecarbonyloxy)-crotonamide et on chauffe le mélange au reflux une heure de plus. On sépare le solide jaune de la solution chaude par filtration, on le dissout dans 100 ml d'eau et on filtre. On acidifie le filtrat avec de l'acide chlorhydrique dilué, on recueille le solide qui se sépare et on le sèche. Le rendement de N-cyano-3,5-diamino-6-chloropyrazinecarboxamide est de 1,50 g (71 %), point de fusion $> 330^{\circ}\text{C}$. On effectue la purification en recristallisant par le nitrométhane.

Analyse :

calculé pour $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClN}_6\text{O}$: C 33,89 ; H 2,37 ; N 39,53

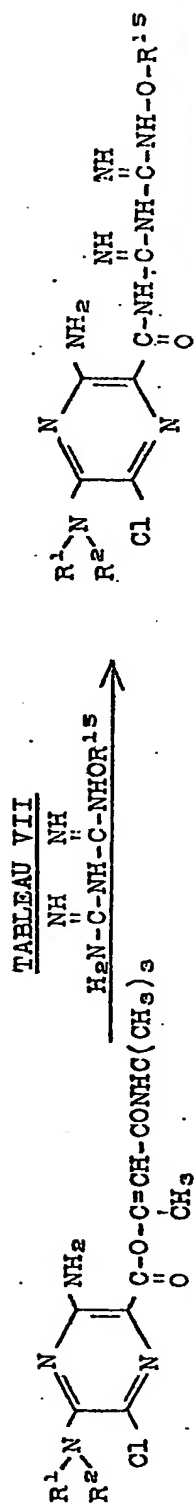
trouvé : C 33,94 ; H 2,50 ; N 39,48.


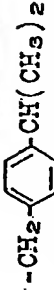
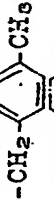


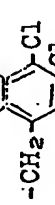

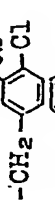



Exemple 133

- 20 1-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyl)-5-benzyloxybiguanide

- On chauffe au reflux pendant 24 heures un mélange de N-t-butyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinecarbonyloxy)acrylamide (3,27 g, 0,01 mole) et de 1-benzyloxybiguanide (3,30 g, 0,016 mole) dans du tétrahydrofurane (90 ml). On chasse le tétrahydrofurane sous pression réduite et on lave le résidu avec de l'alcool isopropylique pour obtenir 2,9 g de produit fondant à $180-191^{\circ}\text{C}$. Une recristallisation dans de l'acétonitrile donne le 1-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyl)-5-benzyloxybiguanide fondant à $198-199^{\circ}\text{C}$. Analyse pour $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_9\text{O}_2$: calculé : C 44,50; H 4,27; N 33,37
trouvé : C 44,68; H 4,32; N 33,90.

- En suivant le mode opératoire de l'exemple 133, mais en utilisant, à la place du 1-benzyloxyguanide et du N-t-butyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinecarbonyloxy)acrylamide, des quantités sensiblement équivalentes des N-t-butyl-3-méthyl-3-(3-amino-5-NR¹R²-chloropyrazinecarbonyloxy)acrylamides et des biguanides substitués indiqués dans le Tableau VII, on obtient les biguanides 1-(3-amino-5-NR¹R²-6-chloropyrazinoyl)-5-substitués indiqués également dans le Tableau VII.



Ex.	Matière de départ de l'exemple No.	R ¹	R ²	R ^{1s}
134	27		H	
135	29	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ -	H	
136	30	HO(CH ₂) ₂ -	H	
137	33		H	
138	35		H	
139	36		H	
140	40	—(CH ₂) ₄ —	H	
141	22	H	H	-CH ₃
142	22	H	H	-C ₂ H ₅
143	22	H	H	-n-C ₃ H ₇
144	22	H	H	-i-C ₄ H ₉
145	22	H	H	-n-C ₅ H ₁₁
				-n-C ₆ H ₁₃

Exemple 146Chlorhydrate hémi-hydraté de N-(2-thiazoline-2-yl)-3,5-diamino-6-chloropyrazinecarboxamide

- On chauffe au reflux pendant 24 heures un mélange de
- 5 2-amino-2-thiazoline (4,08 g, 0,04 mole), de N-(t-butyl)-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinecarbonyloxy)acrylamide (3,27 g, 0,01 mole) et de tétrahydrofurane (70 ml). On refroidit le mélange, on sépare par filtration une petite quantité de matière insoluble et on la jette. On évapore le filtrat jusqu'à siccité, et on dissout
- 10 le résidu dans de l'eau (50 ml) en ajoutant de l'acide méthanesulfonique dilué (6N, 1,5 ml). On ajoute de l'acide chlorhydrique concentré (5 ml) et on laisse reposer le mélange jusqu'à ce qu'une cristallisation complète se produise. Le solide recueilli et séché pèse 0,86 g (27 %); il fond au-dessus de 340 C. Une
- 15 recrystallisation dans de l'éthanol aqueux donne le chlorhydrate hémi-hydraté de N-(2-thiazoline-2-yl)-3,5-diamino-6-chloropyrazinecarboxamide; point de fusion > 340 C.


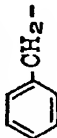
Analyse pour $C_8H_9ClN_6OS$ (HCl, $\frac{1}{2}H_2O$) :

calculé : C 30,19 ; H 3,49 ; N 26,41

- 20 trouvé : C 30,35 ; H 3,64 ; N 26,22.

- En suivant le mode opératoire de l'exemple 146 mais en utilisant, à la place de la 2-amino-2-thiazoline et du N-t-butyl-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloropyrazinecarbonyloxy)acrylamide, des quantités équivalentes des 2-amino-2-thiazolines substituées
- 25 et des N-t-butyl-3-méthyl-3-(3-amino-5-NR¹R²-6-chloropyrazinecarbonyloxy)acrylamides indiqués dans le tableau VIII, on obtient les N-(2-thiazoline-2-yl substituées)-3-amino-5-NR¹R²-6-chloropyrazinecarboxamides également indiqués dans le tableau VIII.



Exemple	R ¹	R ²	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁸
147		H	CH ₃ -	H	H
148	HO(CH ₂) ₂ -	H	H	H	CH ₃ -
149		H	H	H	n-C ₆ H ₁₃ -
150		-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ -	CH ₃ -	H

Exemple 151N-(2-pyridyl)-3-amino-5-diméthylamino-6-chloropyrazinecarboxamide

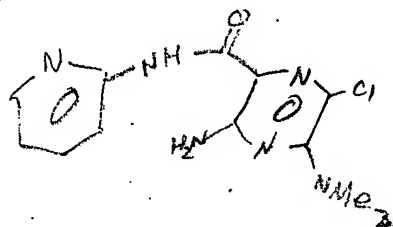
- Un mélange d'hydrure de sodium (1,72 g, 0,04 mole, 56 % dans de l'huile minérale) et de 2-aminopyridine (3,76 g, 0,04 mole) dans du tétrahydrofurane (200 ml) est agité à la température ambiante jusqu'à ce que le dégagement d'hydrogène cesse. On ajoute du N-(t-butyl)-3-méthyl-3-(3-amino-5-diméthylamino-6-chloropyrazinecarbonyloxy)acrylamide (7,06 g, 0,02 mole), et on agite ce mélange pendant 24 heures. On dilue le mélange avec de l'eau (500 ml) et on l'extraie avec de l'acétate d'éthyle (3 x 200 ml). L'acétate d'éthyle est chassé sous pression réduite et le résidu huileux est dissous dans de l'acétonitrile (75 ml) puis est dilué avec de l'eau (125 ml). Le solide jaune qui se sépare est recueilli, lavé à l'eau et séché; il pèse 1,52 g et fond à 130-136°C. Une recristallisation dans de l'acétonitrile ne change pas le point de fusion.

Analyse pour $C_{12}H_{13}ClN_6O$:

calculé : C 49,23 ; H 4,48 ; N 28,71

trouvé : C 49,33 ; H 4,64 ; N 28,55.

- En suivant le mode opératoire de l'exemple 151, mais en utilisant, à la place de la 2-aminopyridine et du N-(t-butyl)-3-méthyl-3-(3-amino-5-diméthylamino-6-chloropyrazinecarbonyloxy)acrylamide, l'amine H_2NR^6 et le N-t-butyl-3-méthyl-3-(3-amino-5-NR¹R²-6-chloropyrazinecarbonyloxy)acrylamide indiqués dans le Tableau IX, on obtient les 3-amino-5-NR¹R²-6-chloropyrazinecarboxamides N-substitués correspondants, également indiqués dans le tableau IX.



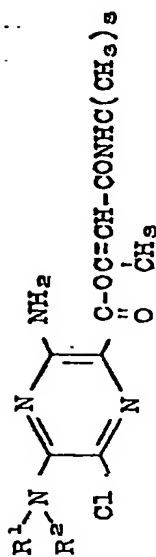
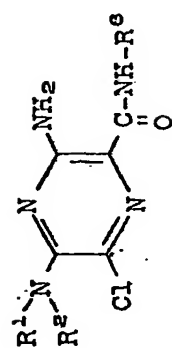


TABLEAU IX

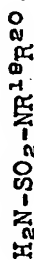
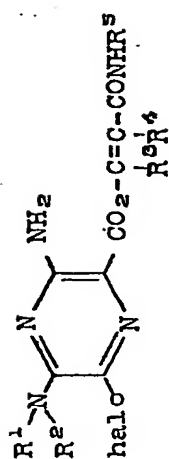
Exemple	R ¹	R ²	R ^e	P.F. (°C)
152	H	H		237-240
153	H	H		>300
154	H	H		237-238
155	CH ₃ -	CH ₃ -		186-189
156	H	H		267-269

Exemple 157(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyl)sulfamide

5 A un mélange de sulfamide (0,22 mole) et de triéthyl-
amine (0,44 mole) dans de l'acétonitrile (150 ml), on ajoute
en une fois du N-(t-butyl)-3-méthyl-3-(3,5-diamino-6-chloro-
pyrazinoyloxy)acrylamide (0,2 mole), tout en agitant à la
température ambiante. Environ 50 minutes plus tard, on dilue la
solution résultante avec de l'eau glacée (250 ml) et on neutrali-
se avec de l'acide acétique; le solide qui se sépare recueilli
10 et séché donne le (3,5-diamino-6-chloropyrazinoyl)sulfamide
fondant à 193,5-194,5°C.






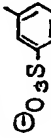
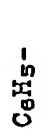
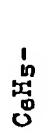
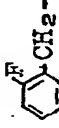
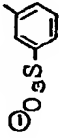
Le mode opératoire ci-dessus peut être employé pour
préparer d'autres pyrazinoylsulfamides, comme illustré par ceux
qui sont mentionnés dans le tableau suivant. Le pyrazinoyloxy-
15 acrylamide identifié dans le tableau X est utilisé à la place
de celui de l'exemple 157 et on le fait réagir avec le sulfamide
également indiqué dans le tableau X pour obtenir les pyrazinoyl-
sulfamides voulus comportant les substituants R^1 , R^2 , R^{19} , R^{20}
et halogéno mentionnés dans ledit tableau.

TABLEAU X





III

IV

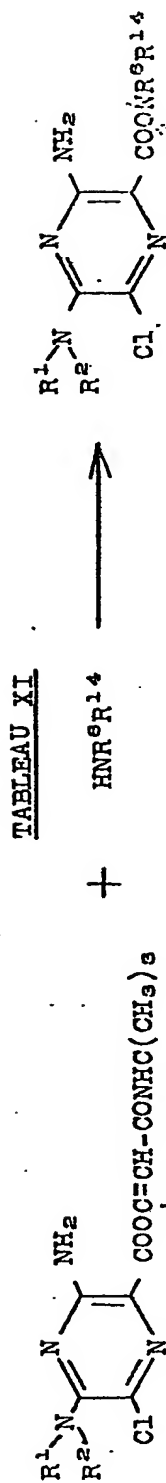
Exemple No.	R ¹	R ²	halo	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹⁹	R ²⁰
158	CH ₂ =C-CH ₂ -	H	Cl	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	H
159	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	Cl	-CH=CH-CH=CH- 	-CH=CH-CH=CH- 	CH ₃ -	H	H
160	H	H	I		H	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	H
161	H	H	Br	C ₆ H ₅ -	H	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ -	CH ₃ -
162		H	Cl	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	H
163		H	Cl		H	C ₂ H ₅ -	H	H
164	(CH ₃) ₂ -N-(CH ₂) ₂ -	H	Cl	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	H
165	HO-(CH ₂) ₂ -	H	Cl	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	H
166	HO-CH ₂ (CHOH) ₄ CH ₂ -	H	Cl	-CH=CH-CH=CH- 	-CH=CH-CH=CH- 	CH ₃ -	H	H
167	F ₃ CCH ₂ -	H	Cl	C ₆ H ₅ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	H
168	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	Cl	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H
169		H	Cl		H	C ₂ H ₅ -	H	H

BAD ORIGINAL

TABLEAU X
(suite)

Exemple No.	R ¹	R ²	halo	R ³	R ⁴	R ⁵	R ¹⁹	R ²⁰
170		H	Cl	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	H
171	C ₆ H ₅ -	H	Cl	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	C ₆ H ₅ -	H
172		H	Cl	-CH=CH-CH=CH-	CH ₃ -	CH ₃ -	H	H
173	CH ₃ O-	CH ₃ -	Cl	C ₆ H ₅ -	H	(CH ₃) ₃ C-	C ₂ H ₅ -	H
174	H ₂ N-	CH ₃ -	Cl	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	H
175	—(CH ₂) ₄ —	—	Cl	CH ₃ -	H	(CH ₃) ₃ C-	H	H

D'autres composés préparés par le nouveau procédé selon l'invention sont décrits dans le tableau XI. Chacun d'eux est préparé par le mode opératoire indiqué dans le tableau XI, par réaction entre l'amine $\text{HNR}^6\text{R}^{14}$ mentionnée dans ledit
5 tableau et le N-(t-butyl)-3-méthyl-3-(3-amino-5-NRR¹-6-chloropyrazinoyloxy)acrylamide figurant également dans ce tableau.



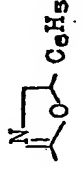
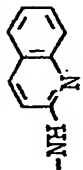
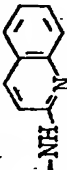
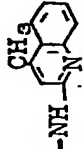
Ex.	R ¹	R ²	R ⁶	R ¹⁴	Méthode de l'exemple No.	P.F. (°C)
176	CH ₃ -	CH ₃ -	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	H	42	---
177	H	H		H	44	210-211
178	H	H	-CH ₂ CONHNH H ₂ N-C=NH	H	43	310-313 (dec.)
179	H	H	-CH ₂ CONH-C(=NH) NH ₂	H	43	256-258 (dec.)
180	H	H	- (CH ₂) ₂ -	- (CH ₂) ₂ -	43	179-181 (dec.)
181	H	H	- (CH ₂) ₂ -	- (CH ₂) ₂ -	43	206,5-208,5
182	H	H	- (CH ₂) ₅ -	- (CH ₂) ₅ -	43	186,5-187,5
183	H	H	-CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	-CH ₃	43	116,5-118,5
184	H	H	-CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	H	43	146-148
185	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H		H	68	192-194

TABLEAU XI
(suite)

Exemple	R ¹	R ²	R ³	R ¹⁴	Méthode de l'Exemple No.	P.F. (°C)
186	-C ₂ H ₅	H		H	68	224-226
187	H	H	-C(=O)-NH-CN	H	85	>300
188	H	H	-C(=O)-NH-NO ₂	H	85	>300
189	H	H	-CH ₂ CN	CH ₃ -	43	182-183
190	H	H	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂	H	43	207-210
191	H	H	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂	H	43	---
192	H	H	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂	H	43	---
193	H	H	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂	H	43	---
193a	H	H		H	68	262-264 (déc.)

Comme on l'a dit, les composés préparés par le procédé de l'invention sont utiles comme diurétiques et natriurétiques. Etant donné la diversité des composés, bien que ce soient tous des amides, ils présentent naturellement un degré variable d'activité
5 diurétique, mais dans les limites de dosage mentionnées ci-après. Ils diffèrent de la plupart des agents diurétiques efficaces connus en ce sens que les composés de l'invention augmentent sélectivement l'excrétion d'ions sodium sans augmenter l'excrétion d'ions potassium. La perte d'ions potassium qui est causée
10 par les diurétiques connus amène souvent une grande faiblesse musculaire. Etant donné que les composés de l'invention n'amènent pratiquement pas cet appauvrissement en potassium, ils ont un net avantage en tant que diurétiques. On peut les utiliser pour le traitement de l'oedème, de l'hypertension et d'autres affections
15 sensibles à ce traitement.

On a aussi trouvé que lorsque les composés nouveaux sont administrés conjointement avec d'autres diurétiques connus pour augmenter l'élimination d'ions potassium en même temps que d'ions sodium, les composés nouveaux diminuent l'excrétion d'ions potassium et remédient donc à cette propriété indésirable des autres
20 diurétiques. Les composés de l'invention sont donc utiles en association avec d'autres classes de diurétiques pour empêcher l'élimination d'ions potassium qui, autrement, serait favorisée par les autres diurétiques. En outre, les composés de l'invention sont
25 eux-mêmes utiles comme diurétiques et/ou salurétiques.

Dans certains cas, il peut être désirable d'utiliser un sel formé par ces composés avec un acide pharmaceutiquement acceptable et ces sels rentrent dans le cadre de l'invention.

Les produits de l'invention peuvent être administrés à
30 l'homme ou aux animaux sous la forme de pilules, tablettes, capsules, élixirs, préparations injectables, etc... et peuvent constituer le seul ingrédient actif essentiel de la composition pharmaceutique ou bien, comme on l'a dit, ils peuvent être associés dans des compositions pharmaceutiques à d'autres diurétiques
35 ou à des agents thérapeutiques d'un autre type.

Les composés de l'invention sont avantageusement administrés à une dose comprise entre 5 et 1000 mg/jour environ, ou à une dose un peu supérieure ou inférieure, selon l'avis du médecin,

de préférence par prises fractionnées, à raison de une à quatre par jour.

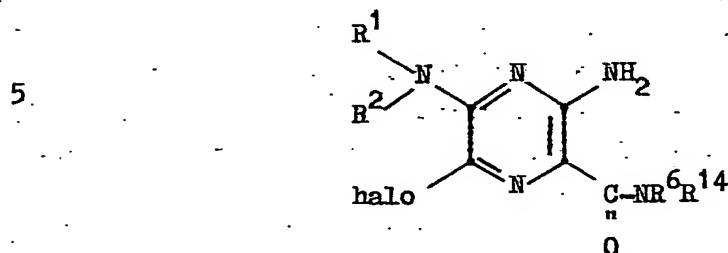
De façon générale, les composés de la classe des pyrazinoylhydrazides n'empêchent pas l'excrétion du potassium dans la même mesure que les autres composés de l'invention mais leur activité diurétique et natriurétique est approximativement du même ordre, la dose efficace étant comprise entre 5 et 1000 mg/jour environ.

La dose effectivement nécessaire de chacun des produits de l'invention dépend du degré d'activité du composé en question, de l'âge et de l'état physique du patient, de la gravité de l'affection à traiter et elle devra être déterminée par le médecin traitant.

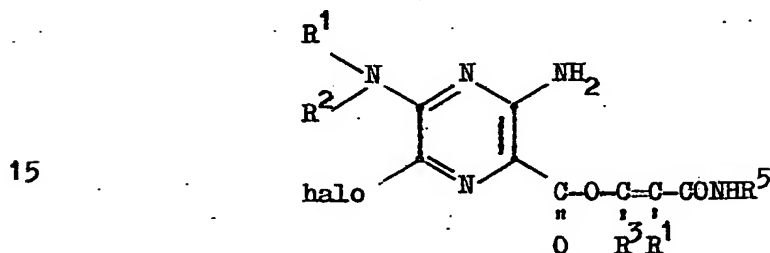
Les exemples ci-dessus décrivent des procédés de préparation de certains composés nouveaux qui illustrent l'invention, ainsi que des formes de dosage convenant à l'administration des composés mais il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux composés décrits ni aux conditions particulières de réaction décrites pour la préparation de ces composés, ni aux ingrédients particuliers qui sont inclus dans les préparations pharmaceutiques; l'invention comprend donc d'autres variantes possibles.

REVENDICATIONS

1 - Procédé de préparation d'un composé de formule :



10 caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule :



avec un composé de formule HNR^{14} , formules dans lesquelles :
 R^1 est :

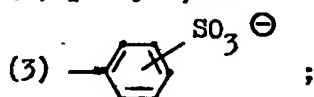
- 20 (1) de l'hydrogène, ou un groupe
 (2) alcoyle inférieur,
 (3) alcényle inférieur,
 (4) alcynyle inférieur,
 (5) cyclo-alcoyle inférieur,
 25 (6) (cyclo-alcoyl-alcoyle) inférieur,
 (7) di-alcoyl inf.) amino-alcoyle inférieur,
 (8) hydroxy-alcoyl inf.-méthyle,
 (9) polyhydroxy-alcoyl inf.-méthyle,
 (10) ω, ω, ω -trifluoro-alcoyle inférieur,
 30 (11) phényl-alcoyle inférieur,
 (12) halogénophényl-alcoyle inférieur,
 (13) furyl-alcoyle inférieur,
 (14) phényle,
 (15) halogénophényle,
 35 (16) alcoxy inférieur, ou
 (17) amino ;
 R^2 est :
 (1) de l'hydrogène ou

(2) un radical alcoyle inférieur,
 R^1 et R^2 lorsqu'ils représentent tous deux des radicaux alcoyle inférieurs, peuvent être liés entre eux pour former une structure azacyclique avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés ;

5 R^3 est un groupe :

(1) alcoyle inférieur,

(2) phényle, ou



10

R^4 est :

(1) de l'hydrogène, ou

(2) un radical hydrocarboné qui, lorsqu'il est lié à R^3 , forme un groupe o-phénylène avec les atomes de carbone auxquels R^3 et

15 R^4 sont attachés ;

halogéno représente du chlore, du brome ou de l'iode ;

R^6 représente un groupe :

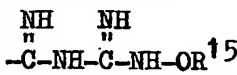
(1) di(alcoyle inférieur)méthyl-alcoyle inférieur,

(2) guanidocarbonyl-alcoyle inférieur,

20 (3) guanidoaminocarbonyl-alcoyle inférieur,

(4) alcoyl inf.-aminocarbonyl-alcoyle inférieur hétérocyclique dans lequel le groupe hétérocyclique est saturé, est penta- ou hexagonal et est attaché par l'intermédiaire d'un atome d'azote nucléaire;

25 (5) un hétérocycle penta- ou hexagonal contenant au maximum deux hétéro-atomes choisis par l'azote, l'oxygène et le soufre, éventuellement substitué par un radical alcoyle inférieur ou phényle ;

(6)  dans lequel :

30

R^{15} est un groupe :

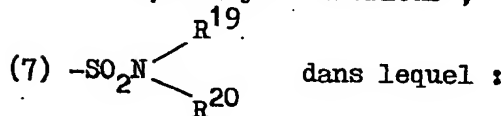
a) benzyle,

b) alcoyle inférieur, benzyle,

c) halogénobenzyle,

35 d) nitrobenzyle, ou

e) alcoyle inférieur ;



R¹⁹ représente :

- a) de l'hydrogène, ou un groupe
- b) alcoyle inférieur
- c) phényle, ou
- d) phényl-alcoyle inférieur, et

5

R²⁰ représente :

- a) de l'hydrogène, ou
- b) un radical alcoyle inférieur ;

R¹⁴ représente :

10 (1) de l'hydrogène, ou

(2) un radical alcoyle inférieur,

R⁶ et R¹⁴, lorsqu'ils représentent des radicaux alcoyle inférieurs, peuvent être reliés entre eux pour former un hétérocycle tri- à hexagonal avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, contenant au maximum 1 autre hétéro-atome choisi parmi l'oxygène et l'azote.

15

2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction est conduite dans un solvant organique polaire à une température comprise entre la température ambiante et environ 150°C.

20

3 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce

que R⁶ représente $\text{--SO}_2\text{N} \begin{matrix} \text{--R}^{19} \\ \text{--R}^{20} \end{matrix}$.

25

4 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R¹, R², R¹⁴, R¹⁹ et R²⁰ sont de l'hydrogène, et l'halogène est du chlore, pour produire le 3,5-diamino-6-chloropyrazinoyl-sulfamide.

5 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce

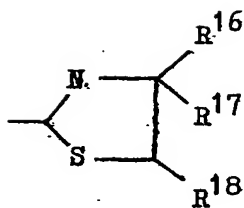
30

que R⁶ représente $\begin{matrix} \text{NH} & \text{NH} \\ | & | \\ \text{--C--NH--C--NH--OR}^{15} \end{matrix}$.

6 - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que R¹, R² et R¹⁴ sont de l'hydrogène, l'halogène est du chlore et R¹⁵ est un radical benzyle, pour produire le 1-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyl)-5-benzyloxybiguanide.

35

7 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R⁶ représente :

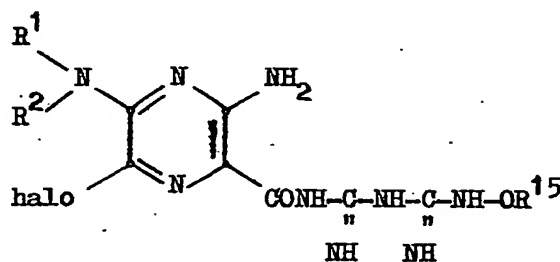


5

8 - Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que R^1 , R^2 , R^{14} , R^{16} , R^{17} et R^{18} sont de l'hydrogène et l'halogène est du chlore, pour produire le N-(2-thiazoline-2-yl)-3,5-diamino-6-chloropyrazinecarboxamide.

10

9 - Composés de formule :



15

20 dans laquelle R^1 , R^2 et halogéno ont les significations données dans la revendication 1, et R^{15} est choisi parmi les groupes :

- a) benzyle,
- b) alcoyl inf.-benzyle,
- c) halogénobenzyle,
- 25 d) nitrobenzyle, et
- e) alcoyle inférieur

25

qui peuvent être préparés par un procédé selon la revendication 5.

10 - Le 1-(3,5-diamino-6-chloropyrazinoyl)-5-benzyloxybiguanide qui peut être préparé par un procédé selon la revendication 5.

30

11 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R^6 est choisi parmi les groupes :

- a) thiazol-2-yl,
- b) 4-phénylthiazol-2-yl,
- 35 c) 4-méthylthiazol-2-yl,
- d) 5-phényloxazoline-2-yl.

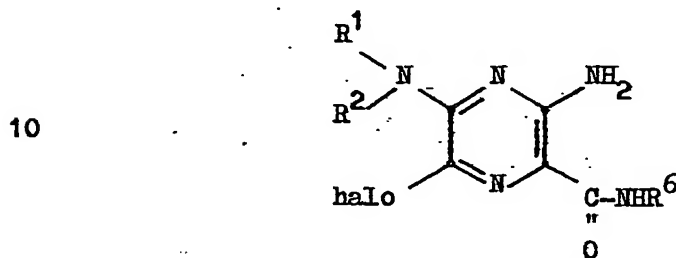
35

12 - Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que R^1 , R^2 , R^{14} , R^{16} , R^{17} et R^{18} sont de l'hydrogène, pour

produire le N-(2-thiazolin-2-yl)-3,5-diamino-6-chloropyrazine-carboxamide.

13 - Le N-(2-thiazolin-2-yl)-3,5-diamino-6-chloropyrazinecarboxamide qui peut être préparé par un procédé selon la
5 revendication 12.

14 - Composés de formule :

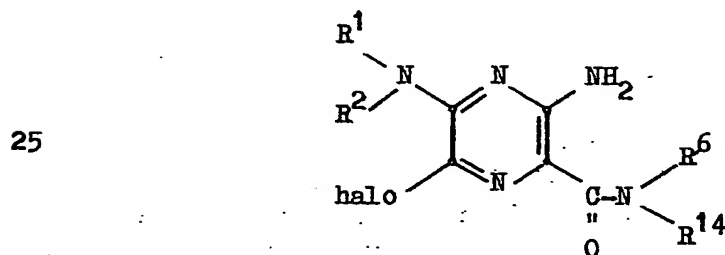


dans laquelle R⁶ représente un groupe :

- 15
- a) thiazol-2-yl,
 - b) 4-phénylthiazol-2-yl,
 - c) 4-méthylthiazol-2-yl,
 - d) 5-phényloxazolin-2-yl,

et R¹, R² et halogéno sont comme définis dans la revendication 1,
20 qui peuvent être préparés par un procédé selon la revendication 11.

15 - Composés de formule :



dans laquelle R⁶ et R¹⁴, ensemble, forment un hétérocycle avec l'a-
30 zote auquel ils sont attachés, cet hétérocycle étant choisi parmi
les groupes 1-aziridiny, morpholino et pipéridino, et R¹, R² et
halogéno sont tels que définis dans la revendication 1, qui
peuvent être préparés par un procédé selon la revendication 1.

16 - A titre de médicaments nouveaux, les composés selon
35 l'une des revendications 10, 13, 14 ou 15.

17 - Les compositions pharmaceutiques contenant au
moins un composé selon la revendication 16.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.